

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Docteur B. Maria*

**Extrait des  
Mises à jour  
en Gynécologie  
et Obstétrique**

—

**Tome XXIII  
publié le 6.12.1999**



*VINGT-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 1999*

# La biopsie du ganglion sentinelle axillaire et/ou mammaire interne dans les cancers du sein N0

J.-Y. BOBIN\*, C. ZINZINDOHOUE\*, C. SPIRITO\*, A. JOULAI\*,  
S. TARDIF\*, S. ISAAC\*\*, P. PERRIN-FAYOLLE\*\*\*  
(Lyon)

Pour la majorité des tumeurs solides de l'adulte, la connaissance du status ganglionnaire reste le facteur pronostique le plus puissant pour définir la stratégie des traitements adjuvants (84). Dans les cancers du sein, le nombre de ganglions envahis (p N1) est étroitement corrélé à la survie des malades. Il ne peut être établi de façon fiable que si au moins 10 ganglions axillaires sont prélevés (19, 25, 26). Dans ces conditions, l'évidement axillaire participe au contrôle de la maladie axillaire même dans les cas p N1 (26). Le nombre de ganglions p N1 reste en 1999 un élément déterminant dans la recherche clinique (chimiothérapies intensifiées pour les p N1 > 9) (7, 78, 49).

À ce jour, aucune étude ne permet d'établir avec précision le status ganglionnaire des cancers du sein à partir des facteurs histopathologiques et biologiques de la tumeur primitive (77, 74). Ainsi, depuis les conférences de consensus du National Institute of Health (1991) (61) et de St Gallen (1992) (77, 74, 38), le curage des niveaux I et II de l'aisselle, décrit par Berg, doit faire partie du traitement locorégional du cancer du sein.

\* Service de Chirurgie Oncologique (Pr J.-Y. Bobin)

\*\* Service d'Anatomopathologie (Pr M. Rochet)

\*\*\* Service de Médecine Nucléaire (Dr Bonmartin)

Centre Hospitalier Universitaire Lyon Sud  
69495 PIERRE BÉNITE CEDEX

Malgré ces éléments essentiels en faveur du curage axillaire (CA), il reste controversé :

1. Grâce au dépistage du cancer du sein, les tumeurs à traiter sont de plus en plus petites avec des risques d'invasion ganglionnaire faibles. Le risque de p N1 pour les tumeurs p T1a (< 5 mm) est de moins de 5 % et de moins de 25 % pour les tumeurs p T1b (de 5 à 10 mm) (1, 95, 85, 82, 56). Cela signifie que dans 80 à 95 % des cas, le curage est inutile avec une morbidité précoce et tardive, non négligeable et inacceptable (96). Plus le curage axillaire est radical plus cette morbidité augmente (51, 58). Elle serait de 37 % quand le curage prélève les ganglions des trois niveaux de Berg alors qu'elle ne serait plus que de 8 % après évidemment des niveaux I et II (58). Or, actuellement, un curage est reconnu valable quand le nombre de ganglions prélevés est supérieur à 10. Le risque de lymphœdème du membre supérieur passe de 9 % pour un curage à moins de 10 ganglions à plus de 29 % si ce nombre est supérieur à 10 (96, 51, 59).

2. Selon les résultats de l'étude multicentrique du NSABP B20 (27) et la conférence de consensus de St Gallen (1998) (37), les cancers du sein p N0 de taille supérieure à 10 mm doivent recevoir un traitement systémique adjuvant. Ceci rend inutile la connaissance du status ganglionnaire pour définir la stratégie thérapeutique systémique pour ces cas N0. Toutefois, on doit remarquer que la stérilisation des ganglions envahis est rarement totale après chimiothérapie néo-adjuvante (28). Par ailleurs, il n'est pas prouvé que la chimiothérapie intensifiée améliore de façon significative la survie des cancers du sein à haut risque métastatique (p N1 > 9). En dehors de la recherche clinique, la connaissance du nombre de ganglions p N1 ne modifie pas de façon radicale les indications des traitements adjuvants cytotoxiques.

3. Enfin, l'impact des curages sur la survie des malades reste très controversé (23). Ainsi, en 1999, nous avons les mêmes controverses pour le curage axillaire que pour le curage de la chaîne mammaire interne (CMI) dans les années 1970 : ce geste est reconnu comme mutilant et sans impact prouvé sur la survie (57, 14, 55). Il faut donc redéfinir la place actuelle de ces curages ganglionnaires systématiques pour les cancers du sein N0 (45, 59, 42). Parmi les méthodes qui cherchent à définir le status ganglionnaire en évitant le curage radical, celle de la détection du ganglion sentinelle (GS) est très séduisante : son but est d'identifier le drainage lymphatique préférentiel des tumeurs vers le premier ganglion afférent ayant un risque d'invasion métastatique. Si ce GS est p

## BIOPSIE DU GANGLION SENTINELLE

N0, l'hypothèse est que l'ensemble des ganglions sus-jacents est p N0 et le curage est inutile; par contre s'il est p N1, on ne prive pas la malade du curage qui est alors nécessaire. Cette technique a été développée en 1977 par lymphographie par Cabanas (12) pour détecter les GS de l'aîne dans les cancers de la verge; puis, elle a été développée par Morton et coll. (68) pour la détection du GS des mélanomes malins grâce à une méthode colorimétrique (bleu Isosulfan et bleu Patenté) associée à une lymphoscintigraphie. Cette méthode a été validée pour les mélanomes car elle permet la détection du GS dans près de 100 % avec un taux de faux négatifs de moins de 1 %. Giuliano et coll. en 1994 (40) publient leur première expérience dans la recherche du GS dans les cancers du sein N0 par une méthode colorimétrique (bleu Patenté ou Isosulfan).

Après une étude de nos résultats et de ceux publiés dans la littérature, nous nous proposons de définir les futures indications de la recherche du GS dans les cancers du sein N0.

### ÉTUDE DU CENTRE HOSPITALIER LYON SUD (CHLS) (Tableau I)

*Tableau I*

*Étude de 226 cas de cancers du sein traités au Centre Hospitalier Lyon Sud de janvier 1997 à avril 1999 et ayant eu la recherche du GS*

	Méthode colorimétrique 169 cas			Méthode isotopique + colorimétrique 57 cas		
Âge moyen	55 (30-72)			55,6 (30-78)		
Cancer canalaire invasif	144			40		
Cancer lobulaire invasif	18			11		
Autres	7			6		
Taille tumorale	p N1 : 57 (37 %)			p N1 : 22 (38,5 %)		
p T1a	8	0	–	1	0	–
p T1b	45	5	(7,9)	12	2	(16,2)
p T1c	62	23	(36,5)	25	11	(44)
p T2	34	15	(44)	18	8	(44,4)
Autres*	20**	14	(22,2)	1	1	–
* 19 chimiothérapies néo-adjuvantes      ** 1 cas taille non connue						

Au Centre Hospitalier Lyon Sud (CHLS), de janvier 1997 à avril 1999, 226 patientes atteintes de cancer du sein ont bénéficié de la recherche du GS axillaire  $\pm$  CMI. Cette analyse a été faite après 30 cas nécessaires à l'apprentissage.

On distingue deux périodes :

- La première de janvier 1997 à juillet 1998 pendant laquelle la recherche du GS axillaire (GS – Ax) et éventuellement CMI (GS – CMI) a été réalisée dans 169 cas en utilisant du bleu Evans (Pharmacie des Hôpitaux de Paris) pour 100 cas puis du bleu Patenté (bleu Patenté sodique 2.5 % – Laboratoire Guerbet France) pour 69 cas.

- La seconde période d'août 1998 à avril 1999 pendant laquelle nous avons utilisé la méthode combinant la méthode colorimétrique (bleu Patenté) et la méthode isotopique ; l'injection de bleu Patenté est précédée d'une injection de sulfure de rhénium filtré marqué au Technétium 99 m (Tc 99 m) avec détection pré et per-opératoire du GS grâce à une sonde à détection des rayons gamma (sonde Navigator<sup>®</sup> – Autosuture France). La population étudiée est résumée dans le tableau I.

Le traitement chirurgical a été une mastectomie dans 16 % des cas, dans 19 cas la recherche du GS a été faite avant une chimiothérapie néo-adjuvante pour des cancers dont la taille tumorale était plus de 3 cm de diamètre.

## Technique opératoire

Rapidement, il nous est apparu plus aisé de disséquer le GS avant la biopsie exérèse de la tumeur primitive. Nous nous sommes donc attachés à avoir une preuve cytologique et/ou microbiopsique de cancer invasif des tumeurs palpables et T0 avant l'intervention. Quand la preuve de malignité et de cancer invasif n'est pas obtenue, l'injection des marqueurs du drainage lymphatique est faite dans un premier temps. La tumeur est prélevée 10 minutes après l'injection du colorant lorsque le bleu Evans est utilisé ou dès que la localisation transcutanée du GS axillaire et/ou CMI a été obtenue lorsque la sonde de détection des rayons gamma est utilisée (environ 25 à 30 minutes après l'injection du colloïde marqué et 5 à 10 minutes après l'injection de bleu Patenté). La tumeur est adressée en totalité au laboratoire d'anatomopathologie pour une étude histopathologique extemporanée. Dans tous les cas, l'injection du produit isotopique a été faite en sous-cutané en regard de la tumeur (0,2 ml de sulfure de

rhénium marqué au Tc 99 m) par le chirurgien en présence du médecin du service de Médecine Nucléaire en salle de préparation d'anesthésie. Cette injection est indolore. Dans les cas où la tumeur est impalpable (T0), l'injection sous-cutanée est faite grâce au repérage préopératoire cutané de la tumeur faite par le radiologue au moment du repérage stéréotaxique. La malade est conduite en salle d'opération et préparée pour l'intervention. Environ 20 à 25 minutes se sont écoulées entre l'injection du marqueur isotopique et le début de l'exploration chirurgicale.

En ce qui concerne les colorants, 2 ml de bleu Evans ou de bleu Patenté non dilué sont injectés en sous-cutané en regard de la tumeur (même site d'injection que pour le marqueur isotopique). La voie sous-cutanée a été choisie après la publication de Veronesi et coll. (94).

Antérieurement, avec le bleu Evans, elle était réalisée en péritumoral.

Après 5 à 10 minutes de massage doux du sein (10 minutes pour les tumeurs des quadrants internes ou centraux), le chirurgien repère le GS en transcutané dans la région axillaire et/ou CMI, grâce à la sonde de détection habillée d'une protection stérile. Le « point chaud » localise le GS qui a fixé le colloïde marqué 30 à 35 minutes après l'injection.

L'incision cutanée axillaire n'est faite qu'après avoir repéré à la peau le GS marqué par l'isotope (GS Tc +). Pour les tumeurs en bordure de la glande, la dissection doit débiter 5 à 10 minutes après l'injection du bleu Patenté. En effet, la proximité du site d'injection d'un produit isotopique et du site probable du GS Tc + rend très difficile le repérage du GS malgré le collimatage de la sonde à détection.

Quand le GS Tc + a été repéré, une incision cutanée est pratiquée verticalement en arrière du rebord antérieur du grand pectoral sur 3 à 4 cm. Dès que le tissu adipeux apparaît, on recherche le lymphatique coloré par le bleu. Sans le sectionner, on le suit en le disséquant jusqu'au premier ganglion (GS Ax) afférent. Ce ganglion est coloré en bleu soit totalement soit partiellement au niveau du sinus afférent (GS c +). Avant son exérèse, la sonde contrôle in vivo qu'il s'agit bien du ganglion repéré en transcutané (GS Tc +). Il s'agit du GS qui a la plus forte activité isotopique. Ce ganglion (GS c + et Tc +) est prélevé et un nouveau contrôle ex vivo est pratiqué avec la sonde. Il est adressé séparément à l'anatomopathologiste pour une étude en coupe de paraffine et éventuellement en immuno-histochimie

(IHC). Le niveau de Berg où le GS a été prélevé est précisé dans le compte rendu opératoire.

La sonde explore ensuite l'ensemble de l'aisselle et le ganglion de Rotter. Si un deuxième ganglion Tc + est repéré, il est prélevé en précisant sa localisation axillaire. Il est considéré comme GS Tc + GS c – s'il n'est pas coloré.

Si à plus de 35 minutes de l'injection de sulfure de rhénium marqué on ne repère pas de point chaud en transcutané, l'aisselle est incisée et on recherche le GS c + . On contrôle la radioactivité de ce GS c + in vivo et ex vivo. Il peut s'agir d'un GS c + Tc – ou d'un GS c + Tc + . Puis, la sonde explore l'aisselle comme précédemment.

Pour les tumeurs internes et centrales, la détection du GS CMI se fait par voie transcutanée en explorant avec la sonde les 3<sup>e</sup>, 2<sup>e</sup> et 1<sup>er</sup> espaces intercostaux. Le point chaud CMI est repéré. La tumeur est réséquée par l'incision de tumorectomie. On décolle prudemment la glande du plan pectoral. Cette manœuvre permet de repérer facilement le lymphatique marqué par le colorant qui est suivi jusqu'à l'espace intercostal où siège le GS CMI. Le muscle grand pectoral est incisé selon la direction de ses fibres sur 2 à 3 cm en partant du bord du sternum au niveau de l'espace repéré. Puis, les muscles intercostaux sont incisés jusqu'au fascia endothoracique. Les vaisseaux perforants sont coagulés à la pince bipolaire. Le fascia endothoracique est ouvert en partant du bord sternal sur 2 cm. Les vaisseaux mammaires internes sont repérés. Avec la sonde, on recherche in vivo le GS Tc + . Le GS CMI c + est facilement détectable grâce à sa coloration en général fortement bleue. On contrôle ex vivo qu'il s'agit du GS CMI c + et Tc + (1 à 3 ganglions sont prélevés). Un nouveau contrôle in vivo est réalisé avec la sonde.

Les vaisseaux mammaires internes sont soit protégés soit le plus souvent coagulés à la pince bipolaire. Puis, selon la même technique opératoire, les espaces intercostaux sus-jacents sont contrôlés.

Le muscle intercostal est laissé ouvert, le muscle grand pectoral est refermé sans drainage. Le GS CMI est adressé à l'anatomopathologiste de façon séparée pour une étude avec coupes en paraffine ± IHC en notant sa localisation de façon précise.

Si au cours de la dissection, la plèvre pariétale est ouverte ou a dû être réséquée en regard d'un ganglion CMI métastatique adhérent, l'anesthésiste ventile la patiente « en pression respiratoire positive », une mèche de Surgicel<sup>®</sup>, est laissée en place et le muscle grand pectoral est refermé sans drainage.

La recherche du GS axillaire précède toujours la recherche du GS CMI.

Lorsque le chirurgien doit attendre le résultat d'un examen extemporané sur la tumeur (15 à 20 minutes), l'étape de massage du sein est supprimée. La dissection du GS c est identique à celle décrite ci-dessus, mais il peut y avoir dans ces cas-là une coloration de toute la chaîne ganglionnaire remontant vers la veine axillaire. On repère alors grâce à la sonde le ganglion le plus radioactif. Il correspond au premier ganglion recevant le lymphatique venant du sein (GS c +). Les autres ganglions colorés ne doivent pas être considérés comme des GS Ax. Le ganglion interpectoral de Rotter doit être contrôlé systématiquement pour les tumeurs situées en bordure des quadrants supérieurs. Enfin le curage axillaire des niveaux I et II de l'aisselle est réalisé selon la technique classique préservant le maximum d'éléments vasculo-nerveux. La pièce de curage est explorée de nouveau avec la sonde à la recherche d'éventuel ganglion ayant capté fortement l'isotope. Nous n'avons jamais rencontré ce cas sur les 40 malades explorées.

### **Étude anatomopathologique**

Les GS ne sont jamais étudiés en examen extemporané même s'ils paraissent macroscopiquement suspects. Ils sont fixés dans le liquide de Bouin. Après 24 heures, ils sont découpés en section de 3 mm après avoir été inclus dans la paraffine et colorés par l'hématoxyline-phloxine safran (HPS). Si aucune métastase n'est trouvée en HPS, l'immuno-histochimie (IHC) est réalisée avec la cytokératine KL1 (dilution 1/100 – immunotech) sur des sections de 4 mm d'épaisseur fixées avec la méthode immuno-peroxydase amplifiée par le complexe streptavidin/biotine et révélée par la diamino-benzidine (Kit LSAB DAKO®, Danemark).

### **Méthode statistique**

Nous avons évalué la faisabilité de la technique dans la détection des GS Ax et CMI et nous avons étudié la sensibilité pour les malades pour lesquelles les GS ont été identifiés.

Les patientes pour lesquelles le GS n'a pas été détecté n'ont pas été prises en compte dans le calcul de la sensibilité. Les intervalles de confiance de 95 % de la faisabilité et de la sensibilité ont



été calculés en utilisant une approximation normale. Le taux de faux négatifs est calculé selon le rapport : Nombre de ganglions p N1 non sentinelle/Nombre de ganglions p N1 dans le groupe où le GS a été détecté

## Résultats

Pour la méthode colorimétrique (bleu Evans + bleu Patenté), dans 18/169 cas, le GS n'a pas été détecté, 3/18 étaient p N1. Le GS – Ax a été détecté dans 151 cas; 55 patientes étaient p N1. 96 malades ont été diagnostiquées p N0 GS – Ax mais 5 d'entre elles étaient p N1.

Ainsi, la sensibilité de la méthode colorimétrique est de 91,7 %. La valeur prédictive négative est de 94,8 % et le pourcentage de faux négatif est de 8,3 %. Le status ganglionnaire de l'aisselle a pu être prédit de façon correcte dans 96,9 %.

Le curage CMI pour les tumeurs internes (33 cas) a permis d'augmenter le pourcentage de détection du GS de 5,4 % et de diminuer le taux de faux négatifs de seulement 0,4 %.

Avec la technique combinant les méthodes isotopiques et colorimétriques, le taux de détection du GS est de 100 % en axillaire. Le taux de faux négatifs est de 4 %. La prédiction du status ganglionnaire de l'aisselle est de 96 %.

Dans seulement deux cas, il y avait discordance entre le GS – Ax bleu et le GS – Technétium + . Sur les 226 cas GS – Ax prélevés, seulement 3 GS avaient été marqués par le bleu Patenté et non marqués par l'isotope.

Pour les 12 GS – CMI prélevés (8 malades), 1 GS – CMI était uniquement marqué par le bleu Patenté et 3 GS CMI étaient uniquement marqués par l'isotope.

## Discussion (Tableaux II, III, IV)

La biopsie du GS est un test diagnostique qui a rapidement fait l'objet de nombreuses recherches pour diverses tumeurs solides (mélanome malin, cancer de la vulve, cancer du pénis, cancer ORL, tumeurs neuro-endocrines cutanées...) depuis les travaux de Morton et coll. (68)

Dans les cancers du sein opérables N0, cette technique connaît un développement rapide. Depuis la publication de

## BIOPSIE DU GANGLION SENTINELLE

*Tableau II*

*Le marquage lymphatique par la méthode colorimétrique (Bleu) et la biopsie du ganglion sentinelle axillaire dans les cancers du sein N0*

	Année	Nombre de malades	% de détection du GS	Faux négatifs %	Prédiction du status N axillaire	Nombre de cancers du sein p N1
Giuliano et al. (40)	1994	174	66	12	96	36
Nieweg et al.	1996	27	89	0	100	42
Folscher et al. (32)	1997	79	40	12	85	51
Guenther et al. (39)	1997	145	71	9,7	97	68
Flett et al. (31)	1998	68	82	17	95	31
Horgan et al. (47)	1998	38	92	16	84	50
Bobin et al. (5)	1999	100	83*	4*	95	42
Bobin et al. (*)	1999	169	89,3	8,3	94,8	38

\* en cours de publication thèse de Lyon

Giuliano et coll. en 1994 (40), elle est le thème de publications de nombreuses équipes dans le monde car ce test diagnostique semble le plus sensible pour établir le status ganglionnaire de l'aisselle en évitant un curage axillaire aux cas GS p N0.

Dans la littérature, la définition du GS n'est pas univoque (définition lymphoscintigraphique, anatomique, chirurgicale). Nous retenons la définition suivante : le GS est le premier ganglion qui reçoit directement le drainage lymphatique de la tumeur. Il s'agit donc d'une définition anatomique de la diffusion lymphatique régionale du cancer comme dans le concept de Halsted (5, 54)

*Tableau III*

*Le marquage lymphatique par la méthode isotopique combinée à la méthode colorimétrique (Bleu) dans le cancer du sein N0*

	Année	Nombre de malades	% de détection du GS	Faux négatifs %	Prédiction du status N axillaire	% de cancers du sein p N1
Cox et al. (17)	1998	466	94	1	100	23
Barnwell et al. (3)	1998	43	90	0	100	36
Bobin et al. (*)	1999	57	100	4	96	38,5

*Tableau IV*  
*Méthode associant une lymphoscintigraphie soit à la détection isotopique peropératoire soit à la méthode colorimétrique ou les trois combinées*

	Technique	Nombre de malades	% de détection du GS	Faux négatifs %	Prédiction du status N axillaire	% de cancers du sein p N1
Veronesi et al. (94) 1997	Scinti+sonde perop	163	98	5	98	53
Pijpers et al. (75) 1997	Scinti+sonde perop	37	92	0	100	34
Roumen et al. (79) 1997	Scinti+sonde perop	83	69	4	96	40
Borgstein et al. (10) 1998	Scinti+sonde per op	130	94	2	98	42
Albertini et al. (2) 1996	Scinti+bleu	62	92	0	100	32
O'Hea et al. (73) 1998	Scinti+sonde + bleu	59	93	15	95	36
Gill et al. (36) 1997	Scinti+sonde + bleu	36	83	8	93	60
Borgstein et al. (10) 1997	Scinti+sonde + bleu	33	100	0	100	56
De Viries et al. (22) 1997	Scinti+sonde + bleu	10	100	0	100	60

(99) adapté à partir Mc Intoch and Purushotham. Br J. Surg. 1998 ; 85 : 1347-1356

Comme le soulignent Borgstein et Meijer (8), le concept anatomiste du GS a des conséquences importantes : il établit que l'évolution métastatique lymphatique locorégionale, axillaire et/ou mammaire interne ne se fait pas au hasard mais de façon ordonnée et prévisible vers les ganglions régionaux. Il y a une progression des cellules tumorales dans le lymphatique qui draine la tumeur d'une façon unidirectionnelle vers un premier ganglion filtre (le GS) où elles sont arrêtées dans le sinus afférent. Il est donc important de rappeler succinctement les voies de drainage lymphatique du sein vers les ganglions axillaires et la chaîne mammaire interne (CMI). Ce drainage va en effet conditionner la logique du site d'injection intramammaire des produits de marquage du GS.

La glande mammaire est située entre les feuillets du fascia superficialis (8). Le réseau lymphatique cutané est avalvulé (24). Il est connecté au réseau lymphatique sous-cutané valvulé par des lymphatiques verticaux. Les lymphatiques verticaux sont étirés pendant le développement de la glande et donnent le réseau lymphatique intramammaire qui draine la lymphe de façon unidirectionnelle vers le réseau profond. Ce réseau profond reste superficiel par rapport au feuillet profond du fascia superficialis. De très rares lymphatiques vont traverser ce feuillet profond vers le muscle pectoral. Dans la région rétro-aréolo-mamelonnaire, les plexus lymphatiques dermiques et sous-dermiques convergent par le réseau lymphatique vertical valvulé vers le réseau profond (88). Le réseau profond est drainé vers les ganglions régionaux. Si le drainage lymphatique des quadrants externes du sein est un drainage axillaire, pour les quadrants internes, dans 20 à 25 % des cas, il se fait aussi vers la CMI (88). Pour les tumeurs internes, le drainage peut se faire de façon élective et unique vers le relais CMI le plus près de la tumeur (44, 89, 6). Ainsi, l'injection des marqueurs colorés ou isotopiques peut être faite dans la tumeur elle-même, autour de la tumeur mais aussi en sous-cutané à l'aplomb de la tumeur mammaire. Ce dernier site d'injection est critiqué par certains car il pourrait marquer des voies de drainage différentes de celles définies par l'injection intratumorale (60, 80, 51). Toutefois, il faut remarquer que l'injection sous-cutanée est logique puisque les produits de marquage seront drainés de façon unidirectionnelle vers les lymphatiques verticaux valvulés du segment mammaire sous-jacent puis vers le réseau lymphatique profond et les ganglions régionaux spécifiques à ce segment mammaire. Cette technique d'injection sous-cutanée est défendue par de nombreux auteurs après les travaux de Veronesi et coll. (94) (taux de détection du GS : 98 %) (94, 53, 5, 73). Les injections profondes et multiples en péri-tumoral risquent d'être moins précises. Le produit diffuse dans le tissu adipeux péri-tumoral de façon importante (surtout dans les seins adipeux « déshabités ») comme le prouve la diffusion intramammaire des colorants.

Après avoir repris l'étude anatomique du drainage lymphatique mammaire d'après Krag (54), puis Veronesi et coll. (94), nous avons adopté l'injection sous-cutanée en regard de la tumeur.

Dans notre série, en utilisant les colorants seuls (bleu Evans puis bleu Patenté), le taux de détection des GS est de 89,3 %. En

utilisant le bleu Patenté associé au sulfure de rhénium marqué au Tc99 m (1 mcurie – 0,2 ml), le taux de détection des GS a été de 100 % avec une correspondance entre ganglions sentinelles marqués par le colorant et le radiotracteur de 99 %. Avec cette technique, les GS CMI sont détectés pour les tumeurs internes et centrales dans 8/14 cas (57 %).

L'équipe du Netherlands Cancer Institute conseille l'injection dans la tumeur elle-même des traceurs lymphatiques avec un taux d'échecs de détection des GS axillaires de 15 % (90).

La proximité de l'aisselle et/ou la CMI du site d'injection dans ou en regard de la tumeur de radiotraceurs perturbe la détection du GS par la sonde de détection peropératoire. Dans ces cas, il est conseillé de réséquer la tumeur et le site d'injection environ 30 minutes après l'injection afin de diminuer fortement la radioactivité locale et permettre la détection du GS par la sonde (80). Dans ces tumeurs périphériques, la technique combinant le radiotracteur et le colorant est particulièrement intéressante et complémentaire.

Les volumes de traceurs injectés varient selon les équipes. Certains injectent de faibles quantités de colorant et/ou de radiotracteur (40, 94, 5). Nous injectons 2 ml de bleu Patenté et 0,2 ml de sulfure de rhénium et nous favorisons la diffusion du traceur par un massage doux du sein. D'autres préfèrent injecter des volumes plus importants (4 à 8 ml) afin d'augmenter la pression intralymphatique et le drainage des produits. Ils y associent des massages vigoureux du sein (17, 62, 4). Nous pensons que cette technique, en créant une hypertension intralymphatique, peut ouvrir des canaux qui ne drainent pas de façon physiologique le quadrant mammaire où est située la tumeur.

Actuellement, en Europe, nous utilisons le bleu Patenté (62, 5, 8, 80). Aux USA, le colorant employé est soit le bleu Patenté soit le bleu Isosulfan (Lymphazurin, Zénith Parentals, Rosemont Illinois) (40, 17, 73, 60, 4). Ces produits colorants qui ont l'autorisation de la mise sur le marché (AMM) pour l'exploration des lymphatiques peuvent aussi être injectés sans danger en intravasculaire. Ils sont responsables d'exceptionnelles réactions allergiques.

Les radiotraceurs et la dose radioactive injectée (de moins de 1 mcurie à plus de 10 mCi) (34, 52) sont très variables. Il est important que les laboratoires de Médecine Nucléaire définissent les directives pour l'utilisation de ces radiotraceurs (54). Le meilleur radiotracteur doit avoir une taille de particules

suffisamment fine (100 nm) pour passer dans les lymphatiques assez rapidement et permettre une détection intra-opératoire. Cette taille doit être aussi suffisamment importante pour que la molécule reste captée par le premier ganglion (GS) afférent au moment de la lymphoscintigraphie. Le sulfure de rhénium filtré marqué au Te99 m est actuellement largement utilisé. Il semble être le radiotracteur le mieux adapté à la technique du ganglion sentinelle (50, 60, 64, 65).

Par ailleurs, des doses de radioactivité inférieures à 1 mcurie sont de bonne efficacité ce qui permet une excellente radioprotection du patient et du personnel soignant (93, 54, 80).

La lymphoscintigraphie est une technique défendue par certaines équipes (73, 90, 76, 36, 79). L'injection du radiotracteur est faite la veille de l'intervention. Le GS est localisé et, 14 à 18 heures plus tard, on peut encore le localiser par la sonde de détection peropératoire sans nouvelle injection de radiotracteur. Cette méthode coûteuse ne permet de découvrir le GS que dans 40 à 98 % des cas (73, 90, 76, 36, 79). Dans l'étude du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (60, 46), le GS a pu être détecté par la lymphoscintigraphie dans 334/788 cas (42 %) et par l'association lymphoscintigraphie – colorant et radiotracteur intra-opératoire dans 94 % des cas. La méthode colorimétrique seule avait permis de détecter 80 % des GS, la méthode avec radiotracteur peropératoire seule 85 % et la méthode associant radio-isotope peropératoire et colorant 93 % (458/492) (46). Dans cette importante étude, il apparaît donc que la lymphoscintigraphie apporte peu à la détection du GS. Pour l'équipe de Milan (20), la lymphoscintigraphie a révélé avec succès le GS dans 245/250 cas (98 %) avec identification du GS axillaire dans 96 % des cas alors que la détection du GS par le colorant n'était que de 30/40 cas (75 %). Une lymphoscintigraphie ayant détecté le GS est en règle suivie d'une détection peropératoire du GS dans près de 100 % des cas. Cette technique est particulièrement intéressante pour la détection du GS CMI pour les tumeurs centrales et internes du sein. Elle avait d'ailleurs été développée dans les années 1980 pour étudier la localisation de la CMI avant radiothérapie (34, 83).

Il n'existe pas de consensus sur la technique à utiliser pour détecter le GS. On peut toutefois remarquer que, quelles que soient les techniques utilisées, les résultats sont voisins à condition que les équipes aient bénéficié d'un apprentissage important des différentes techniques (95 à 100 % de détection du GS

axillaire) (61, 54, 20, 46, 4, 87). La méthode colorimétrique seule est la plus « chirurgien-dépendante », mais elle permet dans des mains entraînées de détecter le GS dans 95 % des cas environ. La méthode combinant un radiotracteur et la méthode colorimétrique en peropératoire est moins « chirurgien-dépendante ». Elle reste d'un coût modeste (produit isotopique et achat de la sonde à détection des rayons gamma). La méthode avec lymphoscintigraphie préopératoire associée à la méthode combinée colorant + détection per-opératoire est plus coûteuse. Si ce coût est acceptable pour des pathologies rares comme les mélanomes malins, il devient inacceptable pour une maladie comme le cancer du sein qui est un problème de santé publique. On pourrait réserver cette technique aux cancers localisés dans les quadrants internes du sein pour la détection des GS CMI. Dans l'étude de Hill et coll. (46), grâce à la lymphoscintigraphie, la chaîne mammaire interne a été marquée comme GS dans 17 % des cas. Dans 22 cas sur 195 (11 %), le GS CMI était associé au GS Ax. Dans 8 cas/194 (4 %), le GS CMI était le seul GS détecté. Dans l'étude de De Cico et coll. (20), le drainage a été uniquement vers la chaîne mammaire interne (GS CMI seule) dans 5/245 cas ayant eu une lymphoscintigraphie positive.

On peut actuellement définir une équipe compétente dans la technique de recherche du GS dans les cancers du sein T0, T1, T2 N0 lorsque le GS est détecté dans plus de 90 % des cas quelle que soit la technique utilisée.

Le taux de faux négatifs est certainement le point crucial de ce test diagnostique (nombre d'adénopathies axillaires et/ou CMI positives alors que le GS est négatif (p N0)). Actuellement, on devrait considérer qu'un taux de faux négatifs de 3 % est acceptable. Cela correspond au taux de rechutes axillaires pour les malades ayant eu un curage axillaire des niveaux I et II prélevant plus de 10 ganglions (19, 25, 26).

Ce taux de faux négatifs est très variable selon les équipes (0 à 40) (34, 5, 17, 60, 20, 46, 81) mais il faut souligner que pour les plus entraînées il est inférieur à 10 % (94, 62, 5, 20, 41). Dans l'étude du Mémorial Sloan Kettering Cancer Center, pour les lésions T1, le taux de FN est de 8 %. Il atteint 25 % pour les T2 (taux global de faux négatifs 10 %) (46). Ce taux de faux négatifs reste inacceptable pour un test diagnostique. Notre taux de faux négatifs avec la technique colorimétrique est de 7.8 %, avec la méthode combinée colorant et radiotracteur elle est de 4 % si on ne tient pas compte des GS - CMI.

## BIOPSIE DU GANGLION SENTINELLE

Pour Giuliano et coll. (41, 87) avec le bleu Isosulfan, le taux de faux négatifs est de 0 % (taux d'identification du GS : 93 %) et pour Veronesi et coll. (94) et Albertini et coll. (2), avec un radiotracteur, il est de 2,5 %.

En conclusion, quelle que soit la technique utilisée pour la recherche du GS axillaire, le taux de faux négatifs est en relation directe avec l'apprentissage de la méthode. Ceci pose donc le problème capital de la reproductibilité de ce test diagnostique s'il devient le « *gold standard* » de la stadification ganglion axillaire pour les cancers du sein T0, T1, T2 N0 (Tableau V).

L'analyse anatomopathologique est focalisée sur le GS. Il faut savoir qu'en multipliant les coupes sur les ganglions axillaires en histopathologie classique, on augmente le taux de p N1 de 4 à plus de 20 % (33, 97, 65, 50, 69, 30, 75) (moyenne 9 %).

Tableau V

*Critères d'inclusion dans l'étude sur le GS dans le cancer du sein au Centre Hospitalier Lyon Sud*

- T0, T1, T2 < 3 cm N0 M0 opérable
- T2 > 3 cm N0 M0 avant chimiothérapie néo-adjuvante
- T unifocale
- Adénocarcinome invasif prouvé par cytologie, microbiopsie ou examen extemporané

### **Critères de non inclusion**

- Grossesse
- TN1b ganglion suspecté d'invasion métastatique clinique avant ou pendant l'exploration chirurgicale axillaire
- Cancer inopérable et M1
- Écoulement mamelonnaire malin
- Cancer in situ
- Cancer plurifocal
- Antécédent de chirurgie ganglionnaire axillaire homolatérale
- Antécédent d'irradiation mammaire (traitement conservateur)
- Maladies ganglionnaires bénignes ou malignes
- Chimiothérapie et/ou immunothérapie récente (< 12 mois)
- Déficit immunitaire primaire ou secondaire
- Mammoplastie de réduction ou d'augmentation, cure de ptose homolatérale
- Exérèse large de tumeur maligne ou bénigne du sein datant de moins de 12 mois



Grâce à l'étude en immuno-histochimie (IHC), le taux de ganglions p N1 dû à des micrométastases augmente de façon très variable dans la littérature (de 8 à plus de 40 %) (moyenne 20 %) (80, 70, 35, 21, 43), selon que l'on prend en compte l'ensemble des cancers invasifs du sein ou que l'on exclut les cancers lobulaires invasifs (21). Le taux de micrométastases dépend également de la technique d'IHC employée (92). Ainsi, grâce à une technique anatomopathologique centrée sur le GS axillaire, le taux de GS p N1 uniquement en IHC est de 7,7 % pour Giliuano et coll. (41) de 9 % pour Linehan (60), de 10 % pour Cox et coll. (17), de 17 % pour Veronesi et coll. (94). Pour nous, ce taux est de 7 %.

Ainsi, grâce à une analyse très précise sur GS, par histopathologie classique et par IHC, on augmente le nombre de cancers du sein stade II. Cela veut dire qu'il faudra envisager une nouvelle stadification. En effet, grâce à cette étude du GS, on va améliorer de façon très significative le taux de guérison des cancers p N0 et aussi celle des cas p N1 n'ayant qu'une micrométastase sur le GS. Il faut donc préciser la valeur pronostique exacte de ces micrométastases détectées par IHC et définir une stratégie thérapeutique adaptée (92). Il semblerait qu'un cancer du sein avec un ganglion portant une micrométastase aurait un pronostic plus défavorable qu'un cas p N0 et nécessiterait donc un traitement par chimiothérapie (93, 21, 43, 92).

Il est prouvé que si le GS est p N1, il y a un risque important d'invasion d'autres ganglions axillaires (62 % pour Veronesi et coll. (94) 43 % pour Albertini et coll. (2)). Il faut donc compléter le curage axillaire. Plus la taille de la micrométastase augmente dans le GS plus le risque de ganglions métastatiques non sentinelles augmente dans l'aisselle (micro-métastase < 12 mm versus > 2 mm,  $p < 0,0001$ ) (41, 87). Il sera donc important de définir une taille de micrométastase ganglionnaire axillaire pour laquelle on pourra éviter le curage axillaire avec un risque nul de laisser un ganglion non sentinelle p N1 (46).

Enfin, il faut soit prévoir un examen extemporané sur le GS, soit accepter un taux de réintervention pour un curage radical dans les cas p N1 GS après l'étude complète de ce ganglion. Il paraît évident que si le GS est hautement suspect au moment de sa dissection, il faut prévoir une étude extemporanée pour éviter dans ces cas une chirurgie différée dans plus de 80 % des cas. Pour les cas où le GS paraît macroscopiquement sain, l'examen extemporané est faussement négatif dans 13 % des cas pour Hill et coll. (46), et dans 17 % des cas pour Veronesi et coll. (94).

Ainsi, grâce à une analyse extemporanée, on évite aux patientes une nouvelle intervention dans plus de 85 % des cas (93).

L'équipe de Milan (20) développe une technique nouvelle d'examen extemporané sur le GS axillaire par IHC pour les cas p N0 en technique classique grâce à une IHC rapide. Cette technique apparaît laborieuse avec une augmentation du temps opératoire supérieure à une heure. Elle demande à être validée de même que les autres techniques d'IHC ultra-rapides.

Enfin, comme le prouvent les études anciennes sur le curage mammaire interne pour les cancers du sein localisés dans les quadrants internes et centraux (5, 89, 6) et les études lymphoscintigraphiques (73, 54, 90, 2), le GS peut être uniquement CMI ou associé à un GS Ax. Dans l'étude du Netherland Cancer Institute, le taux de GS CMI détectés par une lymphoscintigraphie est de 14/88 (90), pour Jansen L. et coll. de 17/113 (52), pour Meus et coll. est de 17 % (8/46) (67).

Enfin, pour Bourgeois et coll, le taux de CMI visualisés par la lymphoscintigraphie peut atteindre 50 % (11).

Il paraît donc important d'avoir un contrôle anatomopathologique du GS CMI détecté. Par la méthode colorimétrique, nous avons détecté le GS CMI dans 26/33 cas (79 %) des tumeurs des quadrants internes, 8/26 (30,8 %) de ces ganglions sentinelles étaient métastatiques avec une prédiction du status ganglionnaire CMI dans 100 % des 33 cas. L'atteinte du GS CMI était unique dans 3/26 cas soit 11,5 % (5). Avec les techniques combinant le radiotracer et le traceur colorimétrique, le taux de détection du GS CMI est de 8/14 (57 %). Dans un cas, le GS – CMI était le seul GS envahi sur les trois cas ayant des ganglions CMI colonisés.

Grâce à une technique simple non mutilante, le GS CMI peut être vérifié (5). Il faut rappeler que la stadification ganglionnaire TNM change en cas d'invasion mammaire interne (N3) car le pronostic est plus défavorable (15) que pour les cas N1 (57, 14, 55, 6). Les travaux récents de Noguchi et coll. (71, 72) et de Horinon et coll. (68) prouvent le bien-fondé de la dissection CMI pour les cancers de localisation interne et ceci est d'autant plus logique qu'il y a un marquage du GS CMI par le traceur.

## CONCLUSION

Le test diagnostique du GS axillaire et/ou CMI est particulièrement séduisant pour établir le status ganglionnaire des cancers du sein p N0 mais il est actuellement en cours d'évaluation. Il n'y a aucun consensus sur la technique à utiliser pour avoir un taux de détection du GS supérieur à 95 % avec un taux de faux négatifs inférieur à 2 %. Le problème essentiel est celui de la reproductibilité de la technique. Ce test se rapportant à une pathologie particulièrement fréquente, le risque est qu'il fasse rapidement l'objet d'une large diffusion sans que les conséquences sur l'avenir des patientes aient été réellement évaluées par les chirurgiens utilisateurs (16). Il est probable que le développement de cette technique intéresse particulièrement les lésions T0, T1 N0 et les cas avant traitement néo-adjuvant, mais sa validation devra découler d'essais cliniques multicentriques et prospectifs (tableau).

La technique devra avoir fait la preuve de sa reproductibilité. Elle requiert une collaboration étroite entre centres de Médecine Nucléaire et départements de Chirurgie. Le développement de techniques d'IHC ultra-rapide devrait en améliorer les performances.

Pour les tumeurs < 2 cm ayant un GS avec micrométastase, le risque d'avoir des ganglions non sentinelles p N1 serait de 0 % alors que si la tumeur est > 2 cm le risque resterait important ( $p = 0,007$ ) (18).

L'indication du test diagnostique du GS serait adaptée aux cancers invasifs T0, T1, T2 < 3 cm N0 unifocaux (94, 17, 63), chez les patientes n'ayant eu ni plastie mammaire ni irradiation mammaire préalable ni curage axillaire partiel antérieur. La technique pourrait également être intéressante pour les cancers N0 > 3 cm avant une chimiothérapie néo-adjuvante (94, 5). La grossesse contre-indique l'utilisation de radiotracer. Tableau VI.

*Nous remercions la Ligue Nationale Contre le Cancer, Comité de Haute Savoie, pour son aide dans cette recherche.*

## BIOPSIE DU GANGLION SENTINELLE

### Tableau VI

*Questions actuellement non résolues  
dans la technique de détection du GS axillaire*

- Technique colorimétrique VS isotopique avec détection pré et peropératoire par sonde à détection des rayons gamma VS lymphoscintigraphie associée aux différentes techniques citées.
- Sites d'injection des marqueurs : sous-cutanée, intra-tumorale, péritumorale, périmamelonnaire.
- Volume de marqueurs injectés 0,2 ml, 2 ml, 4 ml, > 5 ml
- Type de colloïde marqué (taille des particules marquées)
- Dose de radio-isotope injectée : < 1 mCi, 1 mCi, > 1 mCi
- Technique de lymphoscintigraphie
- Caractéristiques de l'appareillage de détection pré et peropératoire
- Technique anatomopathologie pour traiter le GS :
  - étude extemporanée
  - nombre de coupes en HPS
  - type d'anticorps utilisés en IHC et technique IHC

### Résumé

*Le curage ganglionnaire axillaire pour les cancers du sein T1 N0 est inutile dans environ 80 % des cas (p N0). Par contre, il est responsable d'une morbidité à court et long terme dans près de 40 % des cas.*

*Par ailleurs, la connaissance du status ganglionnaire n'est plus essentielle pour les tumeurs dont la taille est de plus de 10 mm pour définir une thérapeutique adjuvante. Il est donc important de redéfinir le rôle du curage dans les cancers du sein N0 < 3 cm de diamètre et de définir de nouvelles stratégies pour établir le status ganglionnaire en évitant le curage.*

*La technique du ganglion sentinelle (GS) qui vise à réséquer et à focaliser l'examen anatomopathologique sur le premier ganglion à risque de colonisation métastatique est séduisante.*

*Nous étudierons dans ce rapport nos résultats ainsi que les résultats de la littérature avec les différentes techniques de marquage lymphatique pré et per-opératoires.*

**Bibliographie**

1. Abner AL, Collins L, Peiro G, Recht A. et al. Correlation of tumor size and axillary lymph node involvement with prognosis in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer*. 1998 ; 83 : 2502-2508.
2. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C. et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA*. 1996 ; 276 : 1818-1822.
3. Barnwell JM, Arredondo MA, Kollmorgen D. et al. Sentinel node biopsy in breast cancer. *Am. Surg. Oncol*. 1998 ; 5 : 126-130.
4. Bass S, Cox C, Mc Cann C, Dupont C. et al. The effects of post injection massage on the sensitivity of lymphatic mapping in breast cancer. *Eur. J. Nucl. Med*. 1999 ; 26 ; abst 507.03.
5. Bobin JY, Zinzindohoue C, Isaac S, Saadat M, Roy P. Tagging sentinel lymph node. A study of 100 patients with breast cancer. *Eur. J. Cancer*. 1995 ; 35 : 569-573.
6. Bobin JY, Mayer M, Crozet B, Clavel M, Pasini E. Place du curage mammaire interne dans la stratégie moderne du traitement du cancer du sein opérable. *Lyon Chir*. 1984 ; 80 : 141-144.
7. Bonnadona G. Conceptual and practical advances in the management of breast cancer. Karnofsky lecture. *J. Clin. Oncol*. 1989 ; 7 : 1380-1385.
8. Borgstein PJ, Meijer S. Historical perspective of lymphatic tumour spread and emergence of the sentinel node concept. *Eur. J. Surg. Oncol*. 1998 ; 24 : 84-95.
9. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers R. Intradermal blue dye to identify sentinel lymph node in breast cancer. *Lancet*. 1997 ; 349 : 1668-1669.
10. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans ER, Van Diest PJ, Bloom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer : guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J. Am. Coll. Surg*. 1998 ; 186 : 275-283.
11. Bourgeois P, Nagarel JM, Veys I, Hertens D. et al. Axillary and internal mammary sentinel nodes imaging in breast cancer. *Eur. J. Nucl. Med*. 1999. 26 Abst. P 0.012.
12. Cabanas RM. An approach for the treatment of penis carcinoma. *Cancer*. 1977 ; 39 : 456-466.
13. Cady B. The need to reexamine axillary lymph node dissection in invasive breast cancer. *Cancer*. 1994 ; 73 : 505-509.
14. Cody HS, Urban JA. Internal mammary node status : a major prognostic indicator in axillary node negative breast cancer. *Ann. Surg. Oncol*. 1995 ; 2 : 32-34.
15. Cody HS, Urban JA. Internal mammary node status. A major prognostic indicator in axillary node negative breast cancer. *Am. Surg. Oncol*. 1995 ; 2 : 32-34.
16. Cody HS, Hill ADK, Tran KK, Brennan MF, Borgen PI. Cudentialing for breast lymphatic mapping. How many cases are enough ? *Ann. Surg*. 1999 ; 229 : 733-738.
17. Cox CE, Pendas S, Cox JM. et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann. Surg*. 1998 ; 226 : 645-653.
18. Czerniecki BJ, Scheff AM, Calcans LS, Spitz FR. et al. Immunohistochemistry with pancy to kerating improves the sensitivity of sentinel lymph node biopsy in patients with breast carcinoma. *Cancer*. 1999 ; 85 : 1098-1103.
19. Davies G, Mills R, Hayward J. Assessment of axillary lymph node status. *Ann. Surg*. 1980 ; 192 : 148-152.
20. De Cico C, Cremondesi M, Bartolome IM, Grana C. et al. Lymphoscintigraphy and radioguided biopsy of the sentinel node in breast cancer. *J. Nucl.*

## BIOPSIE DU GANGLION SENTINELLE

Med. 1998 ; 39 : 2080-2084.

21. De Mascarel I, Bonichon F, Coindre JM, Trojani M. Prognostic significance of breast cancer axillary lymph node micrometastases assessed by two special techniques : reevaluation with long follow up. *Br. J. Cancer.* 1992 ; 66 : 523-527.

22. De Viries J, Schraffordt Koops H, Piers DA. et al. Introduction of sentinel node biopsy in breast cancer using lymphoscintigraphy and blue dye. *Breast.* 1997 ; 6 : 333 (Abst).

23. Ege G. Internal mammary lymphoscintigraphy in breast carcinoma : a study of 1072 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1977 ; 2 : 755-761.

24. Ellis H, Colborn GL, Skandalakis JE. Surgical embryology anatomy of the breast and its related anatomic structures. *Surg. Clin. North. Am.* 1993 ; 73 : 611-620.

25. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NASBP update. *Cancer.* 1983 ; 52 : 1551-1559.

26. Fisher B, Wolmark N, Bauer N. et al. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1981 : 765-771.

27. Fisher B. The worth of chemotherapy and Tamoxifene alone in node negative patients with oestrogen receptor positive invasive breast cancer : first results from NSABP B20. *ASCO proceedings* 1997 Ia.

28. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E. et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998 ; 16 : 2672-2683.

29. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M. et al. Ten year results of randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with and without radiation. *N. Engl. J. Med.* 1985 ; 321 : 674-681.

30. Fisher ER, Swamidoss S, Lee

CH, Rocketeer H, Redmon DC, Fisher B. Detection and significance of occult axillary node metastases in patients with invasive breast cancer. *Cancer.* 1978 ; 42 : 2025-2031.

31. Flett M, Stanton PD, Coke TG. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer. *Br. J. Surg.* 1998 ; 85 : 991-993.

32. Folscher DJ, Langman G, Panieri E, Theunissen D, Dent DM. Sentinel axillary lymph node biopsy helpful in axillary management in patients with breast cancer. *Br. J. Surg.* 1997 ; 85 : 1586 (Abstract).

33. Friedman S, Bertin F, Mouriesse H, BEnchabat H, Genin J. Importance of tumor cells in axillary node sinuses margins (" clandestine " metastases) discovered by serial sectioning in operable breast cancer. *Acta. Oncol.* 1988 ; 27 : 483-487.

34. Gabel P, Comet M, Bodin JP, Dupre A. et al. La lymphoscintigraphie mammaire par injection intratumorale dans le bilan du cancer du sein. *Nouv. Presse. Med.* 1981 ; 10 : 3067-3070.

35. Galea MH, Athanassiou E, Bell J, Dicks B. et al. Occult regional lymph node metastases from breast carcinoma : immuno-histological detection with antibodies, CAM 5.2 and NCRC-11. *J. Pathol.* 1991 ; 165 : 221-227.

36. Gill PG, Hall VE, Kirkwood I, Chaterton BE, Coventry B, Vermon Roberts IE. Lymphoscintigraphy for locating the sentinel lymph node in patients with breast cancer. *Breast* 1997 ; 6 : 225 abstr.

37. Goldhirch A, Guck JH, Gelber RD, Senn HJ. Meeting highlights international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J. Nat. Cancer. Inst.* 1998 ; 90 : 1601-1608.

38. Guck JH, Gelder RD, Goldhirsh A, Senn HJ. Meeting highlights : adjuvant therapy for primary breast cancer. Recent results in cancer research. *Cancer. Res.* 1992 ; 84 : 120-127.

39. Guenther JM, Krishnamoorthy M, Tan LR. Sentinel node lymphaden-

- nectomy for breast cancer in a community managed care setting. *Cancer. J. Sci. Am.* 1997 ; 3 : 336- 340.
40. Guiliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann. Surg.* 1994 ; 220 : 391-401.
41. Guiliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1997 ; 15 : 2345-2350.
42. Haffy Y, Ward B, Bathare P, Saleem R. et al. Reappraisal of the role of axillary lymph node dissection in the conservative treatment of breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1997 ; 15 : 691-700.
43. Hainsworth PJ, Tjandra JJ, Stil Well RG, Mchet D, Henderson MA. et al. Detection and significance of occult metastases in node negative breast cancer. *Br. J. Surg.* 1993 ; 80 : 459-463.
44. Halsell JT, Smith JR, Bentlage CR et al. Lymphatic drainage of the breast by vital dye staining and radiography. *Ann. Surg.* 1965 ; 162 : 221-228.
45. Hellman S. Natural history of small breast cancer. Karmofsky Memorial Lecture. *J. Clin. Oncol.* 1994 ; 12 : 229-234.
46. Hill ADK, Trans KW, Akhurst T, Yeung H. et al. Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann. Surg.* 1999 ; 229 : 528-535.
47. Horgan K, Mancie-Jones B, Madan M, Andrew A, Quinn C. Axillary sentinel node identification in breast cancer with dye alone. *Br. J. Surg.* 1998 ; 88 (suppl 1) : 51-52 (Abst).
48. Horino T, Fugita M, Ueda N. et al. Efficacy of internal mammary node dissection in the treatment of breast cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 1991 ; 2 : 422-424.
49. Hortobagyi GN, Nazdar AU, Chaplin R. et al. Lack of efficacy of adjuvant high dose (HD) tandem combination chemotherapy (CT) for high risk primary breast cancer (HRBC) : a randomized trial. *Procs ASCO* 1998 ; 17 : 223 a (abst 471).
50. International Ludwig Breast Cancer Study Group : prognostic importance of occult axillary node micrometastases from breast cancer. *Lancet.* 1990 ; 335 : 1565-1568.
51. Ivens D, Hoc AL, Podd TJ, Hamilton CR, Talor L, Royle GR. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br. J. Cancer.* 1992 ; 66 : 136-138.
52. Jansen L, Doting MHE, De Vires J, Valdes Olmos RA. et al. Lymphatic mapping as a key to uncommon dissemination patterns of breast cancer. *Eur. J. Nucl. Med.* 1999. 26 abstract S 11.01.
53. Kapteijn BAE, Neiweg DE, Peterse JL. et al. Identification and biopsy of the sentinel node in breast cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1998 ; 24 : 427-430.
54. Krag D, Weaver D, Ashikaga T. et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N. Engl. J. Med.* 1998 ; 339 : 941-946.
55. Lacour J, Monique LE, Cacerese E. et al. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection. Ten years results of an International Cooperative Trial in breast cancer. *Cancer.* 1976 ; 37 : 206-218.
56. Lee AK, Loda M, Mackarem G, Borari S. et al. Lymph node negative invasive breast cancer carcinoma 1 cm lesion size (T1ab N0M0). *Cancer* 1997; 79 : 761-777.
57. Le MG, Arraigada R, De Vathaire F, Dewar J. et al. Can internal mammary chain treatment decrease the risk of death for patients with medical breast cancer and positive axillary lymph node ? *Cancer.* 1990 ; 66 : 2313-2318.
58. Liljegren G, Holomberg L. et al. The arm morbidity after sector resection and axillary dissection with and without radiotherapy in breast cancer stage I. Results from a randomized trial. *Eur. J. Cancer.* 1997 ; 33 : 193-199.
59. Lin PP, Alison DC, Wainstock J. et al. Impact of axillary dissection on therapy of breast cancer patients. *J. Clin. Oncol.* 1993 ; 11 : 1536-1544.
60. Linehan ADK, Hill KN, Heelan M. et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer : the Memorial Hospital

- experience of 800 cases. *Eur. J. Nucl. Med.* 1999 ; 26 : abst 511-06.
61. National Institutes of Health Consensus. Treatment of early breast cancer. *JAMA* 1991 ; 965 : 391-395.
62. Nieweg DE, Jansen L, Valdes Olmos RA, Rutgers EJ, Peterse JL, Hoefnagel KA, Kroon BB. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Eur. J. Nucl. Med.* 1999 ; 26 : 511-516.
63. Maibenco DC, Weiss LK, Pawlish KS, Severson RK. Axillary lymph node metastases associated with small invasive breast carcinoma. *Cancer*. 1999 ; 85 : 1530-1536.
64. Maublant J. Radioprotection et détection per-opératoire du ganglion sentinelle par colloïde marqué au 99 mTc. *Med. Nucl.* 1998 ; 22 : 431-434.
65. Mc Guckin MA, Cumings MC, Walsh MD, Hohn BG, Bennett IC, Wright RG. Occult axillary node metastases in breast cancer : their detection and prognostic significance. *Br. J. Cancer.* 1996 ; 73 : 88-95.
66. Mc Intoch and Purushotham. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in breast cancer. *Br. J. Surg.* 1998 ; 85 : 1347-1356.
67. Meus K, Makar A, Van Leuven I, Declercq S. et al. Lymphoscintigraphy and gamma probe guided intraoperative localisation of the sentinel node in breast cancer. *Eur. J. Nucl. Med.* 1999 ; 26 abst P 03.01.
68. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS et al. Technical details of intra operative lymphatic mapping for early melanoma. *Arch. Surg.* 1992 ; 127 : 392-399.
69. Nasser IA, Lee AKC, Bosari S, Saganich R, Heatley G, Silverman ML. Occult axillary lymph node metastases in " node negative " breast carcinoma : *Hum. Pathol.* 1993 : 24 : 950-957.
70. Noël P, Tabone E, Michot JP, Groleas M. et al. Detection of micro-metastases in regional lymph nodes of human breast cancer using keratine monoclonal antibodies KL1 in a prospective series of 120 patients T2N-. *Ann. Pathol.* 1989 ; 9 : 265-270.
71. Noguchi M, Ohta N, Thomas M. et al. Risk of internal mammary lymph node metastases and its pronostic value. *J. Surg. Oncol.* 1993 ; 52 : 26-28.
72. Noguchi M, Koyasaki N, Ohtain S. et al. Internal mammary nodal status is more reliable pronostic factor than DNA, ploidy and C-erb B2 expression in patients with breast cancer. *Arch. Surg.* 1993 ; 128 : 242-246.
73. O'Hea BJ, Hill ADK, El Shir Bing AM. et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer : initial experience at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J. Am. Coll. Surg.* 1998 ; 186 : 423-427.
74. Olivotto IA, Jackson JS, Mates D, Andersen S. et al. Prediction of axillary lymph node involmnet of women with invasive breast cancer. A multivariate analysis. *Cancer.* 1998 ; 83 : 948-955.
75. Pickren JW. Significance of occult metastases : a study of breast cancer. *Cancer.* 1991 ; 14 : 1266-1271.
76. Pijpers R, Meijer S, Hoeksta OS, Collet GJ. et al. Impact fo lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technetium 99 m colloidal albumin in breast cancer. *J. Nucl. Med.* 1997 ; 38 : 366-368.
77. Radvin PM, De Laurentis M, Venderly T, Clark GM. Prediction of axillary lymph node status in breast cancer patient by use of prognostic indicators. *J. Nat. Cancer Inst.* 1994 ; 86 : 1771-1775.
78. Rodenduis S, Richel DJ, Vander Wall E. et al. Randomized trial of high dose chemotherapy and hematogenic progenitor cell support in inoperable breast cancer with extensive axillary lymph node involmnet. *Lancet.* 1998 ; 352 : 515-521.
79. Roumen RMH, Valkenburg JGM, Geuskens LM. Lymphoscintigraphy and faisability of sentinel node biopsy in 83 patients with primary breast cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1997 ; 23 : 495-502.
80. Rutgers EJT, Jansen L, Nieweg OE, De Bries J, Koops HS, Kroon BBR.



Technique of sentinel node biopsy in breast cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1998 ; 24 : 316-330.

81. Sandrucci S, Bello M, Damese S. et al. Predictive value of the sentinel node biopsy in axillary staging of T1 T2 breast cancer. A preliminary experience. Joint meeting on senology and *Eur. Soc. Mastol.* 2d Int. Conf. March. 20-21. 1997 Abst.

82. Seidman J, Schnapper LA, Aisner SC. Relationship of the size of the invasive component of the primary breast carcinoma to axillary lymph node metastases. *Cancer.* 1995 ; 75 : 65-71.

83. Serin D, Vinot Marin P, Reboul F, Robin M, Chevallier J. Intérêt de la lymphoscintigraphie mammaire dans la définition du staging axillaire des cancers du sein. *Bull. Cancer.* 1986 ; 73 : 299-304.

84. Spiegel RJ. Surgical pathology of lymph nodes in cancer staging. *Sug. Oncol. Clin. North. Am.* 1996 ; 5 : 25-31.

85. Tabar L, Fagerberg G, Day NE. et al. Breast cancer treatment and national history : new insights from results of screening. *Lancet.* 1992 ; 339 : 412-414.

86. Trojani M, De Mascarel I, Coindre JM, Bonichon F. Micrometastases to axillary lymph nodes from invasive lobular carcinoma of the breast : detection by immuno-histo-chemistry and prognostic significance. *Br. J. Cancer.* 1987 ; 56 : 838-839.

87. Turner RR, Ollila DW, Krasne DL, Guiliano AE. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis for breast carcinoma. *Ann. Surg.* 1997 ; 226 : 271-278.

88. Turner Warwick RT. The lymphatics of the breast. *Br. J. Surg.* 1959 ; 46 : 574-579.

89. Urban J, Marjani M. Significance of internal mammary lymph node metastases in breast cancer. *Am. J. Roente-*

*gnol.* 1974 ; 1 : 130-139.

90. Valdes Olmos RA, Hoefnager LA, Vieweg OE, Jansen L. et al. Lymphoscintigraphy in oncology : a rediscovery challenge. *Eur. J. Nucl. Med.* 1999 ; 26 : 502-510.

91. Van Der Ent FWC, Kengen RAM, Van Der Pol HAG, Hoofwijk AGM. Sentinel node biopsy in 70 unselected patients with breast cancer : increased feasibility by using 10 mCi radiocolloid in combination with a blue dye tracer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1999 ; 25 : 24-29.

92. Vanderwall E. The sentinel node in breast cancer : implications for adjuvant treatment. *Eur. J. Nucl. Med.* 1999 ; 26 : S 17-S 19.

93. Van Diest PJ, Peterse HL, Borgstein PJ, Hockstan D, Meijer JLM. Pathological investigation of sentinel lymph nodes. *Eur. J. Nucl. Med.* 1999 ; 26 : 343-349.

94. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G. et al. Sentinel node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinical negative lymph nodes. *Lancet.* 1997 ; 349 : 1861-1864.

95. Walls J, Boggis M, Wilson M, Asbury DL et al. Treatment of the axilla in patients with screen detected breast cancer. *Br. J. Surg.* 1993 ; 80 : 436-438.

96. Warmuth MA, Bowen G, Prosnitz LR, Chu L. et al. Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast. A report based on a patient survey. *Cancer.* 1998 ; 83 : 1362-1368.

97. Wilkinson EJ, Hause LL, Hoffman RG, Kuzma JF, Rothwell DJ, Doneban WL. et al. Occult axillary lymph node metastases in invasive breast carcinoma : characteristics of the primary tumor and significance of the metastases. *Pathol. Ann.* 1982 ; 17 : 67-91.